FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N° 816

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean SLAWINSKI

Né le 21 Août 1904, à Mechlin (Pologne).

Présentée et soutenue publiquement le 12 *Novembre* 1948.

L'EXSANGUINO-TRANSFUSION

TECHNIQUE - INDICATIONS - RÉSULTATS

Président : M. H. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **SLAWINSKI.**

Prénom : Jean.

Date de soutenance : 12 Novembre 1948.

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

SLAWINSKI (Jean). — L'exsanguino-transfusion. - Technique; indications; résultats. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 55 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

SLAWINSKI (Jean). — L'exsanguino-transfusion. - Technique; indications; résultats. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 55 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

SLAWINSKI (Jean). — L'exsanguino-transfusion. - Technique; indications; résultats. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 55 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

SLAWINSKI (Jean). — L'exsanguino-transfusion. - Technique; indications; résultats. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 55 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550019_0048

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean SLAWINSKI

Né le 21 Août 1904, à Mechlin (Pologne).

Présentée et soutenue publiquement le 12 *Novembre* 1948.

L'EXSANGUINO-TRANSFUSION

TECHNIQUE - INDICATIONS - RÉSULTATS

Président : M. H. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Heitz-Boyer, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN. . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique.	LEROUX (R.)
Assistance Médico-Sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale.	VERNE (J.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.) CADENAT (F.-M.) MONDOR (H.) QUENU (J.)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie . .	N...
Clinique chirurgicale orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . .	GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale .	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	BENARD (H.) LAROCHE (G.) HARVIER (P.) LIAN (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL (P.) LEVY-SOLAL (E.) PORTES (L.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE (F.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (C.) HEUYER (C.)
Clinique psychiatrique infantile	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (G.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)

	MM.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	MOREAU (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Rhumatologie	COSTE (F.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. BULLIARD (*Histologie*), CORDIER (*Anatomie*), DOGNON (*Physique médicale*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	N... DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie méd.	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato-syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DEROBERT.
Neuro-chirurgie	PUECH.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT L.-G.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGUIER. LEGER.

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD. N...
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (Gilbert). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. FUNCK-BRENTANO. MENEGAUX.
Clinique médicale	BOULIN. HAGUENAU. MOUQUIN.

	MM.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef	Dr A HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Faible témoignage de ma tendre affection et profonde reconnaissance.

A MON FRERE ET A MES SŒURS

A MA CHERE FEMME

Qui fut la compagne courageuse et dévouée de mes études.

A MES TROIS FILS

Qui sont la joie de ma vie.

A MES BEAUX-PARENTS

En témoignage de ma profonde affection.

A MON BEAU-FRERE ET A MA BELLE-SŒUR

A MES BONS AMIS QUI ME SONT CHERS
ET DONT L'AFFECTION M'A TOUJOURS SOUTENU

« De tous les biens, le plus grand est un ami sûr et vertueux. »

XÉNOPHON.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Henri BENARD

Professeur de la Chaire de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Témoignage de notre vive gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD FEY

Professeur de la Clinique Urologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Hommage d'admiration, de profond respect et d'entière gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MOCQUOT

Professeur de Clinique Gynécologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de la Clinique Broca
Membre de l'Académie de Médecine et Chirurgie

En témoignage d'entière reconnaissance et de sincère admiration.

A MON MAITRE

LE MÉDECIN COLONEL RAYMOND CARILLON

Professeur au Val-de-Grâce

Chirurgien des Hôpitaux Militaires

L'expression de ma sincère reconnaissance pour le précieux enseignement qu'il m'a longuement prodigué et pour toutes les marques d'affectueuse bienveillance et amitié qu'il n'a cessé de me témoigner.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A NOS JUGES

Hommage respectueux.

I

INTRODUCTION

Dans un certain nombre d'affections aiguës qui mettent la vie du malade en danger, aucun organe n'étant atteint de lésion véritablement irréversible, on peut penser que, franchie cette phase redoutable, la guérison peut être obtenue. On trouve en effet, en thérapeutique, toute une série de moyens palliatifs, de substitution, dont un des plus récents et des plus intéressants est celui qui consiste à injecter dans la circulation un sang sain pour remplacer un sang soit chargé de toxines, comme dans la néphrite, l'hépatite, l'oxycarbonisme aigu; soit altéré dans sa formule, comme dans l'anémie hémolytique, l'érythroblastose, la leucose et la leucémie.

La transfusion de sang à un sujet présentant soit une perte considérable du sang circulant, soit un appauvrissement ou un déséquilibre de ses éléments, n'est pas chose nouvelle. Ce qui est nouveau, ou plus exactement rénové, c'est la substitution dite totale, c'est-à-dire l'extraction par une saignée de 85 à 95 pour 100 de la masse sanguine, et son remplacement par une transfusion de deux ou trois fois la masse sanguine du sujet. Ainsi, l'exsanguino se propose de remplacer partiellement ou totalement le sang d'un sujet par le sang d'autres sujets. D'abord réduite à de faibles volumes, la méthode a été progressivement étendue à la

quasi-totalité du sang circulant; d'abord utilisée dans la maladie hémolytique du nouveau-né, elle a été étendue au grand enfant, puis à l'adulte, dans le traitement d'intoxications endo et exogènes, dans diverses hémopathies. A l'heure actuelle, nous disposons d'un nombre déjà substantiel d'observations, qui vont nous permettre une étude de la méthode, de ses indications et de ses premiers résultats.

*
**

Nous nous proposons de suivre le plan suivant : après un *historique* de la question, nous verrons les *principes* sur lesquels repose la méthode; puis nous en décrirons la *technique;* enfin, nous en verrons les *indications,* à la lumière des observations déjà publiées, et qui sont dues pour la plupart aux chercheurs français.

II

HISTORIQUE

Les essais cliniques de substitution sanguine totale ne remontent guère qu'à deux ans. Cependant, les recherches qui les ont permis s'étalent sur ces dix dernières années, et nous en rappellerons quelques-unes. Mais disons d'abord que, dérivée de la transfusion, l'exsanguinotransfusion a paru la précéder, et, dans une récente étude, TZANCK et BESSIS ont rappelé que les transfusions remontent au XVII[e] siècle, avec soustraction de sang préalable. Et ces auteurs rappellent les écrits d'EUTYPHRONUS, dans lesquels nous lisons avec eux : « C'est folie que de faire une transfusion sans saignée préalable, car ce n'est pas là décharger la nature, et le malade ne sera pas plus déchargé que ne le serait un portefaix qu'on déchargerait d'un sac de pois pour le charger d'un sac de fèves ». Et TZANCK rappelle enfin l'arrêt rendu par le Parlement qui interdisait la transfusion sanguine, considérée par lui comme une méthode dangereuse responsable de la mort de plusieurs malades.

La transfusion simple connut, elle aussi, des vicissitudes, devant le nombre considérable d'accidents qu'elle a provoqués avant que l'on ne connaisse les groupes sanguins. Cette notion nouvelle de compatibilité et incompatibilité des sangs, jointe à la nécessité de cette méthode en chirurgie de guerre, devait faire

de la transfusion sanguine une technique véritablement courante. Pendant ces dernières années, elle s'est encore enrichie d'une part de la notion du facteur Rhesus, qui a expliqué, et évité, bon nombre d'accidents transfusionnels incompréhensibles, puisqu'il s'agit de sangs compatibles; qui a éclairé la pathogénie de la maladie hémolytique du nouveau-né et du même coup en a livré la clef thérapeutique et prophylactique; d'autre part, de l'emploi non seulement du sang complet et frais, mais aussi du sang conservé, du plasma, et des liquides de substitution.

Pendant cette période, récente, on ne parle guère d'exsanguino-transfusions. TZANCK, dans son Traité paru en 1932, envisage les problèmes théoriques et pratiques de la transfusion simple. De 1937 datent les « essais de lavage du sang chez l'homme » tentés par JOLTRAIN et par Alexis CARREL; il s'agissait de prélever de petites quantités du sang d'un sujet, d'en laver les globules dans du sérum physiologique, et de les réinjecter à ce même sujet. A ce propos, TZANCK écrivait prophétiquement : quant au lavage du sang, si l'on se propose de le réaliser véritablement, c'est par d'autres voies qu'il faudra l'obtenir.

Dans leur Traité de la transfusion sanguine, paru en 1940, JEANNENEY et RINGENBACH envisageaient une saignée de 500 à 600 gr., au plus 1.000 gr., suivie d'une transfusion d'un volume égal de sang. WIENER et ses collaborateurs ont traité en 1944 des cas de maladie hémolytique du nouveau-né et du fœtus par les transfusions précédées de saignées : mais, là encore, les volumes soustraits et injectés étaient loin d'atteindre la totalité de la masse sanguine circulante.

En 1939-1940, TZANCK, BESSIS et BURSTEIN, dans une série de recherches dont le résultat ne fut communiqué à l'Académie des Sciences qu'en 1948, avaient étudié et réalisé une technique rapide d'exsanguino-

transfusion chez le chien : ces auteurs réussirent à remplacer la masse totale du sang circulant par un volume égal de sang frais provenant d'autres chiens, sans qu'aucun phénomène pathologique ne soit observé. De 1946 date l'observation de WALLENSTEIN concernant un cas d'érythroblastose fœtale par l'exsanguino-transfusion : travail remarquable, dans lequel cependant les difficultés étaient réduites du fait qu'un seul donneur suffisait à fournir la quantité de sang utile. La question se posait de savoir si, pour un grand enfant ou un adulte, on pouvait utiliser simultanément le sang de plusieurs donneurs afin de remplacer la quasi-totalité des cinq litres de sang qui circulent normalement chez l'homme. Les expériences réalisées sur le chien furent transposées à l'homme. En 1947, WILLENEGGER faisait le point de la question du « remplacement du sang », tandis que WALLENSTEIN exposait un nouveau traitement de l'érythroblastose fœtale, la « transfusion substitutionnelle ». MINKOWSKI, cette même année, donnait les premiers résultats de la transfusion de substitution dans les érythroblastoses graves du nouveau-né. En juin 1947, DIAMOND faisait une Conférence au Centre National de la Transfusion Sanguine, et faisait avancer la méthode en proposant l'emploi d'un cathéter en matière plastique, poussé jusqu'aux gros vaisseaux, et permettant d'effectuer dans les meilleures conditions des exsanguino-transfusions de l'ordre de 85 à 95 pour 100 du sang circulant (soit une injection de deux ou trois fois cette masse). Tandis qu'on cherchait à juguler les leucoses et les leucémies aiguës par les transfusions répétées, (observations d'E. MAY, CATTAN, DECOURT), BESSIS exposait le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né par l'exsanguino-transfusion, rapportait également des cas de leucémie aiguë infantile et en montrait les heureux résultats. J. BERNARD et BESSIS, après avoir montré qu'une autre indication, la leucose aiguë, se rattachait

à la méthode, faisaient, en 1948, un résumé des indications de l'exsanguino-transfusion en dehors de la maladie hémolytique, devenue une indication quasi-courante : en dehors d'hémopathies telles que leucémie, leucose, des intoxications oxycarbonées, ou d'origine rénale ou hépatique, ont paru également bénéficier de ce moyen. TZANCK rapporte un cas d'anurie mercurielle, OLMER plusieurs observations d'intoxications oxycarbonées aiguës. Nous trouvons, au cours de l'année 1948, une série de cas de leucoses aiguës : ceux de CROIZAT, CLÉMENT, OLMER, traités soit par les transfusions simples répétées, soit par la substitution plus ou moins totale du sang circulant. D'autres observations concernent des leucémies aiguës : celle de BESSIS et BERNARD, celle de MOURIQUAND, celle de RINGENBACH. D'autres auteurs employent les transfusions simples, parfois associées à la pénicilline : ce sont PASTEUR-VALLERY-RADOT et ses élèves, B. DREYFUS, qui étudie les rémissions spontanées et post-transfusionnelles : point de première importance, puisqu'il va nous permettre de faire la part de l'exsanguino-transfusion dans les succès rapportés. Enfin, deux études retiennent notre attention : celle de BUHOT, qui apporte de précieux détails techniques, celle de BESSIS, qui montre l'intérêt de l'exsanguino-transfusion dans la recherche médicale.

III

PRINCIPES DE LA MÉTHODE

Ce n'est pas par hasard que l'on a choisi pour traiter certaines affections la méthode du remplacement du sang circulant par la masse sanguine équivalente provenant de plusieurs donneurs sains. Il ne s'agit pas seulement d'une méthode de substitution, mais également de la recherche d'une action efficace et durable sur les centres hématopoiétiques.

L'exsanguino-transfusion consiste à faire *simultanément* la saignée et l'injection, de façon à assurer un volume sanguin constant. WIENER et WEXLER ont calculé le pourcentage des globules introduits par rapport au volume de sang injecté. Ces chiffres sont, pour le nouveau-né :

Volume de sang injecté	*Pourcentage de sang transfusé* dans l'organisme du malade
La moitié du volume du sang total du sujet	39,4 %
Le volume total	63,2 %
Un volume et demi	77,7 %
Deux volumes	86,5 %
Deux volumes et demi	91,8 %
Trois volumes	95 %

Il faut donc trouver la quantité de sang suffisante pour assurer ces modifications. Le volume sanguin moyen est chez l'adulte de cinq litres; il faut donc quinze litres pour assurer un renouvellement dans les proportions de 95 %. Ces quinze litres ne peuvent être demandés qu'à un grand nombre de donneurs, trente en moyenne, en supposant que chacun puisse donner un demi-litre. Mais il faut s'assurer de donneurs du même groupe sanguin et du même groupe Rh que le malade, en particulier lorsque le receveur est Rh négatif.

Or c'est là une des « difficultés théoriques » que viennent d'examiner BESSIS et J. BERNARD. Le mélange du sang de vingt ou trente donneurs différents ne va-t-il pas donner lieu à des réactions nocives ? Si les incompatibilités séro-globulaires et les accidents qu'elles provoquent sont bien connus, le comportement des globules blancs et des plaquettes reste obscur, de même que le sort des diverses fractions plasmatiques dans l'organisme du receveur. Ici encore, des réactions sont possibles. On peut enfin redouter des phénomènes d'allergie provenant du receveur ou des donneurs. Enfin, des réactions d'ordre immunologique peuvent se produire, tardivement, étant donné l'apparition d'anticorps vis-à-vis des globules rouges des sous-groupes sanguins incompatibles, et surtout vis-à-vis des protéines plasmatiques injectées. BESSIS et BERNARD montrent que ces réactions imprévisibles leur ont d'abord fait limiter la méthode aux cas désespérés; mais, en l'absence d'accidents, ils l'ont étendue à quelques autres malades, dont le nombre reste d'ailleurs encore restreint (vingt adultes).

La réalisation pratique de l'exsanguino-transfusion comporte également des difficultés : importance du volume de sang à réunir, coagulation du sang dans les aiguilles de saignée et d'injection, danger de l'héparinisation, complications de la méthode de bras à bras.

L'exsanguino-transfusion est utile lorsque la substance nocive siège dans le sang, au cours des intoxications endo ou exogènes; par exemple, non seulement dans l'intoxication oxycarbonée, mais aussi lorsque le sang se trouve surchargé de produits d'hémolyse, avec hémoglobinémie élevée, comme dans certains états septicémiques, dans les accidents post-transfusionnels. Le plasma pathologique est remplacé par du plasma normal, et on peut espérer éviter ou limiter les lésions rénales secondaires. Dans les néphrites anuriques, alors que le rein fortement atteint paraît avoir conservé son pouvoir de rétablissement fonctionnel, ou du moins être capable de la récupérer (Bessis cite des cas où à l'autopsie on a constaté l'existence de lésions rénales *en voie de réparation*), l'exsanguino-transfusion permet au malade de passer une phase critique, qui a toutes les chances d'être fatale, pour atteindre le moment où s'amorce la guérison anatomique et fonctionnelle. La méthode consiste à retirer les produits toxiques accumulés dans la circulation, à les remplacer par un sang normal : l'exsanguino-transfusion joue alors le rôle d'émonctoire, et permet l'élimination de toxines jusqu'à ce que le rein soit redevenu capable d'assurer cette fonction. C'est là une façon de soustraire de l'urée : jusqu'à 25 gr. en deux ou trois jours en cas d'urémie à 5 gr., et de permettre la survie du malade jusqu'à ce que la diurèse se rétablisse.

Dans le traitement des hémopathies, leucémies en particulier, il s'agit non seulement d'assurer un sang de substitution de composition normale, mais aussi d'introduire dans la circulation les substances antileucémiques que contiendrait le sang sain, et, par là, d'agir sur les centres hémopoiétiques. Nous verrons que dans ces affections on n'obtient que des rémissions, difficiles à attribuer au seul traitement; cependant, si la durée de survie est réduite, l'emploi de l'exsanguino-

transfusion permet d'étudier la pathogénie de ces affections, et probablement d'en améliorer la connaissance.

Théoriquement et pratiquement, l'exsanguino-transfusion a des buts justifiés; théoriquement et pratiquement aussi, elle présente des difficultés. Mais dans certaines indications elle a déjà pu compter de véritables succès.

Dans les pages qui suivent, nous nous proposons de décrire la technique, encore très délicate, et que seuls des spécialistes bien entraînés peuvent utiliser.

IV

TECHNIQUE

Nous avons vu que selon le pourcentage de sang à transfuser, on déterminait la quantité du sang injecté, et que pour atteindre une substitution de l'ordre de 95 % il fallait injecter un volume triple de la masse sanguine circulante du malade. Mais le volume double réalise déjà une substitution de 86,5 %. C'est cette quantité qui est considérée comme optima. On calcule la masse sanguine en divisant le poids du sujet par 13; pour un poids de 52 kgs par exemple, la quantité de sang à injecter pour réaliser une substitution de 85 % sera donc $\frac{52}{13} \times 2 = 8$ **litres de sang.**

Il est évident que les donneurs doivent de préférence être du même groupe sanguin que le receveur. Si cette condition ne peut être réalitée, on employera du sang du groupe O, auquel on ajoutera des substances de Witebsky, qui absorbent les agglutinines anti-A et anti-B. On déterminera également le groupe Rh du receveur, et, en cas de maladie hémolytique du nouveau-né, le sang du donneur sera déterminé avec soin à ce point de vue.

L'exsanguino-transfusion doit être réalisée dans le minimum de temps, sauf chez le nouveau-né. Chez l'adulte, on utilise les veines superficielles qu'on ponc-

tionne avec une grosse aiguille et un dispositif d'aspiration continue, la rapidité du débit étant le meilleur moyen de retarder la coagulation (BUHOT). Si les veines sont mal développées, ou s'il s'agit d'un enfant, on utilisera un gros vaisseau tel que le tronc veineux brachiocéphalique, la veine cave inférieure chez le nouveau-né, la veine iliaque. Certains auteurs ont conseillé, pour éviter la coagulation, d'héparíniser le sujet, mais on risque alors des hémorragies secondaires.

La soustraction du sang doit donc être continue et rapide; il en est de même de l'injection. De bras à bras, avec un appareil à seringue de Tzanck, de Jube, l'injection dans une veine superficielle ne peut généralement pas se faire au-delà de deux litres, sous peine de voir survenir des douleurs et des spasmes, par la distension répétée et brutale que les coups de piston provoquent dans le vaisseau. Les appareils à injection continue du type Jouvelet ne permettent pas de régler avec précision la quantité de sang injecté. C'est pourquoi TZANCK et ses élèves préfèrent la perfusion de sang frais citraté chaque fois que les veines superficielles sont accessibles, la dose de citrate ne dépassant pas 4 gr. par 1.000 gr. de sang. S'il est nécessaire de s'adresser à une veine de gros calibre et d'employer du sang frais, on employera le cathéter de Díamond, sonde en matière plastique (polyvinylchloride) qui ne favorise pas la coagulation par contact. C'est une sonde aussi molle que la gomme, d'une longueur de 20 à 25 cm., d'un calibre extérieur de 16/10e de mm., intérieur de 11/10e. On le stérilise par un bain d'une heure dans une solution de chlorure de zéphyran, suivi d'un lavage à l'eau ou au sérum physiologique stériles. On raccorde la sonde à l'embout de l'appareil distributeur par une aiguille métallique d'un diamètre extérieur légèrement inférieur au diamètre intérieur du cathéter, ce qui permet la fixation par frottement dur. L'appareil distributeur comporte une seringue à trois em-

bouts où s'adaptent des tuyaux de caoutchouc; l'un, de 2-3 cm. de long, est fixé au raccord du cathéter, les autres, de 50-75 cm., sont reliés au filtre du récipient du donneur et au récipient qui recueille le sang soustrait. Le récipient donneur est une bouteille à bouchon de caoutchouc, avec une prise d'air, et un filtre où est adapté un styligoutte. La bouteille dans lequel le vide a été établi reçoit le sang citraté (2-3 gr. par 500 cc. de sang en solution dans 50 cc. d'eau, le mélange étant stérilisé). La boîte à dénudation contient un bistouri, une paire de gros ciseaux plats, une paire de fins ciseaux à bout aigu, une sonde carrelée, une pince à disséquer, sans griffes, la plus fine possible, trois petites pinces type Kocher.

Chez le nouveau-né de moins de quatre heures, sur l'enfant habillé, on dénude la région ombilicale, on désinfecte cordon et peau avoisinante à l'alcool iodé, on coupe le cordon à 1 cm. ou 1 cm. 1/2 de la jonction cutanéo-muqueuse; le cordon est saisi par des pinces sans obturer la veine large et béante facile à identifier, et qui reçoit le cathéter monté sur la seringue. Celui-ci peut rencontrer des obstacles à divers niveaux, dans la partie muqueuse du cordon, au niveau du sillon cutanéo-muqueux, à la coudure de la veine, à 4-5 cm. de profondeur. Le cathéter est poussé jusqu'à obtention d'un débit de 10 cc. en 20-30 cc., la sonde étant enfoncée de 8 à 11 cm. On ligature le moignon du cordon au catgut ou à la soie plate, on enlève les pinces. Au cours de l'exsanguino-transfusion, il faut surveiller le pouls et le faciès.

Chez le nouveau-né de plus de quatre ou cinq heures, on expose par une incision verticale de 2 cm. à extrémité supérieure au milieu de l'arcade crurale, une branche veineuse fémorale. On incise le tronc pour introduire le cathéter dont l'extrémité est taillée en

sifflet; si, dans une variante anatomique, on découvre une étoile veineuse à quatre ou cinq branches, il faut lier séparément les branches afférentes, et pousser le cathéter presque jusque dans la veine cave (11-14 cm.).

On injecte et aspire alternativement 10 cc. par 10 cc.; le volume double de la masse sanguine, 500 à 600 gr. de sang, peut être passé en trente minutes, mais mieux vaut ralentir le débit et effectuer l'exsanguino-transfusion en une heure. La congestion ou la pâleur de la face n'ont pas d'importance si pulsations et respiration gardent une amplitude normale. Dans le cas contraire, on ralentit le débit. L'exsanguino-transfusion terminée, on retire la sonde, chez le nouveau-né de moins de quatre heures, on ligature le cordon et on place un pansement occlusif. On prévient les accidents infectieux par une dose quotidienne de 100.000 unités de pénicilline pendant quelques jours.

Les seuls incidents possibles sont la coagulation du sang au niveau du raccord, des risques d'embolie gazeuse si on négligeait de vider l'air de la seringue; la syncope cardiaque, vraisemblablement réflexe, évitée par la douceur de l'injection et de l'aspiration, par la limitation de la masse injectée au double du volume du sang circulant, et par l'enfoncement minimum du cathéter.

Chez l'enfant, la méthode est la même, mais le volume à injecter est de deux à six litres, et l'exsanguino-transfusion peut avoir à être renouvelée. On préparera autant de bouteilles donneuses de 500 cc. que la dose le comportera, on disposera de plusieurs appareillages de distributeurs, en cas de formation de coagulum au niveau de la seringue. Le cathéter sera choisi de gros calibre, 16/10e, ou davantage. La voie d'introduction est également la crosse de la saphène interne, après immobilisation du membre inférieur en adduction rotation externe, anesthésie locale à la novocaïne, inci-

sion en dedans du point où sont perçus les battements de l'artère fémorale; on peut utiliser les saphènes internes des deux côtés, par conséquent pratiquer quatre exsanguino-transfusions successives. On peut à la rigueur utiliser les veines du bras, veine basilique plutôt que céphalique, en poussant la sonde jusqu'au tronc veineux brachio-céphalique chez l'enfant jeune, avec un cathéter de 30-35 cm. L'injection et la soustraction se font aussi rapidement que possible, dix-quinze minutes par 500 cc. de sang citraté avec un cathéter de 16/10e. La veine du donneur est ponctionnée avec une aiguille de gros calibre, 23/10e de mm. A la fin de l'intervention, on retire la sonde, on suture la peau après hémostase soigneuse, on donne 2.000 à 4.000 unités de pénicilline.

Aucun incident n'interrompt l'intervention, mais des accidents transfusionnels ultérieurs sont possibles : frisson, malaise, nausées et vomissements sont fréquents; pâleur et tachycardie, poussée thermique à 39-40°, pouvant persister douze ou vingt-quatre heures. Moins fréquemment on note des érythèmes en plaques, des œdèmes de Quincke; ces manifestations sont peu importantes si le pouls, la tension artérielle restent satisfaisants. En cas de chute tensionnelle, on injecte par le cathéter 1-2 cc. de pressyl dès que la maxima s'est abaissée de plus de 2 cm. Hg. On constate parfois des élévations tensionnelles, qu'on combattra en réduisant la masse injectée, tout en conservant la quantité soustraite. Buhot attribue ces élévations paradoxales aux donneurs âgés hypertendus, dont le plasma contient des substances hypertensives.

Une dernière complication consiste en l'infection, la désunion, l'hémorragie de la plaie de dénudation, en particulier chez les enfants en mauvais état général, atteints de leucose. Cette complication semble d'ailleurs exceptionnelle.

Chez l'adulte, au lieu du cathéter de Diamond, on emploie deux grosses aiguilles de 23/10e de mm. (à moins que l'état des veines nécessite un calibre inférieur), ponction et injection se faisant par deux veines différentes. On emploie un appareil aspirateur à moteur électrique type Howy et Jouvelet. L'intervention se fait au lit du malade préparé par une injection sous-cutanée de 1 cgr. de morphine. On place un brassard d'appareil à tension le plus haut possible sur le bras, on insère une aiguille de gros calibre dans la veine, de haut en bas, on adapte l'embout de l'appaareil aspirateur à l'aiguille : on réalise ainsi une exsanguination continue de trois à six litres; dès coagulation, on change de veine et d'appareillage aussi rapidement que possible. A l'autre bras, et dès que l'exsanguination est établie, on installe l'injection avec l'appareillage habituel pour la perfusion de sang conservé, une aiguille du plus gros calibre possible. Une pince à vis permet de régler le débit, qu'on peut accélérer par une poire d'appareil à tension adaptée à la prise d'air. On ne peut employer les appareils à transfusion, dont le débit est intermittent. On remplace les bouteilles de sang et, en cas de besoin l'appareillage, l'aiguille restant en place.

Il s'agit essentiellement de maintenir égales les quantités injectées et soustraites; en cas de déséquilibre, l'accélération d'un des deux courants sera très progressive. Si le débit doit être aussi rapide que possible, il faut cependant tenir compte des réactions subjectives du malade; bien que l'idéal soit de recueillir le sang immédiatement avant son emploi, il faut s'assurer un certain ravitaillement d'avance, le sang étant maintenu à 37° par un bain-marie. Le rythme de débit optimum est, pour BUHOT, 500 cc. en sept-dix minutes. Lorsqu'on désire transfuser directement du sang non citraté, on utilise le cathéter de Diamond placé dans la veine axillaire ou l'iliaque externe. De même, si les

veines superficielles ne peuvent être utilisées, on fera l'exsanguination à partir de la veine fémorale, ou encore on utilisera le cathéter de Diamond avec dénudation de la crosse de la saphène, et, en cas de besoin, on y fera passer l'injection et l'exsanguination. Mais la durée de l'intervention est alors prolongée pendant quatre ou cinq heures, ce qui est manifestement de trop. Chez l'adulte, les incidents peuvent être d'ordre cardio-vasculaire, aussi une surveillance attentive est-elle indispensable.

V

INDICATIONS ET RÉSULTATS

a) *Maladie hémolytique du nouveau-né*

Le procédé permet de remplacer le sang de l'enfant, qui contient à la fois des anticorps anti Rh et des globules rouges Rh positifs, vulnérables à ces anticorps, par du sang ne contenant pas d'anticorps, et dont les globules rouges sont Rh négatifs, c'est-à-dire invulnérables à des anticorps (BESSIS et J. BERNARD). On obtient ainsi 80 pour 100 de succès. Avant que fut découvert le mécanisme d'iso-immunisation, on obtenait avec la transfusion sanguine soit des succès, soit des échecs : LEVINE devait montrer que l'anémie hémolytique était due à ce que l'enfant possédait simultanément des globules rouges Rh positifs et des anticorps anti-Rh provenant de la mère, et passés dans sa circulation par voie transplacentaire. En se fixant sur les globules Rh positifs, ces anticorps les lysent. Du sang Rh positif infusé voit ses globules rouges attaqués par les anticorps du sang de l'enfant; du sang maternel à globules Rh négatif ne sont pas attaqués; par contre, l'injection de plasma contenant des anticorps nouveaux sera nocive pour les globules Rh positifs encore sains.

Une fois établie la qualité du sang à transfuser, on s'aperçut que la transfusion simple était souvent sans

effet. L'agglutinine nocive contenu dans le plasma de l'enfant provoquait des lésions nerveuses et hépatiques mortelles secondaires à l'hémolyse.

D'où l'intérêt de l'exsanguino-transfusion, qui supprime le sang et ses anticorps nocifs, pour le remplacer par un sang normal. On transfuse du sang dont les globules rouges sont invulnérables à l'anticorps présent dans son sérum, celui-ci ne devant contenir aucun anticorps susceptible de lyser les globules. Ni le sang de la mère (anticorps nuisibles dans le sérum), ni celui du père (antigène globulaire responsable de l'iso-immunisation), ne doivent être injectés, mais celui d'un donneur Rh négatif, de sexe masculin, et n'ayant pas eu de transfusions antérieures. On tiendra compte évidemment des sous-groupes et des cas spéciaux.

Du point de vue des groupes sanguins, on employera le même groupe, A-B-O, frais.

La maladie hémolytique du nouveau-né, mortelle dans 40 % lorsque le traitement consistait en transfusions de sang non choisi, s'est abaissée à une mortalité de 10 pour 100 depuis la détermination des groupes et la pratique de l'exsanguino-transfusion. Celle-ci doit être massive, bien que conduite goutte-à-goutte, afin de remplacer la plus grande partie du sang de l'enfant par le sang nouveau. Elle doit être précoce, prévue dès la naissance d'un enfant chez une femme iso-immunisée; on la fera donc dès la naissance, alors que l'état de l'enfant est encore complètement satisfaisant. Pour un enfant de 3 kg. 500, on prévoiera 500 cc. de sang nouveau.

b) *Leucoses et leucémies*

Dans l'appréciation des résultats de l'exsanguino-transfusion, il faut tenir compte d'une part des rémissions spontanées qui surviennent habituellement dans

ces hémopathies, et, d'autre part, des effets des transfusions sanguines simples.

R. DREYFUS, collationnant vingt-deux cas de rémission de leucémie aiguë, précise que la transfusion a toujours été précoce, entre le premier et le deuxième mois, parfois même dès la première semaine; dans trois cas cependant, elle a été tardive, au troisième-quatrième mois. La dose, chaque fois, a été importante, voire même massive; elle a chaque fois comporté du sang frais. Le traitement s'est parfois complété d'extrait hépatique antianémique, de vitamines C et K, de fer, de nucléotides de pentose, de pénicilline, de radiothérapie et d'arsenic.

La rémission survient entre le quatrième et le septième jour en moyenne; la guérison clinique peut être complète, elle est souvent rapide, avec transformation profonde de l'état général. L'amélioration hématologique, plus tardive, est progressive, le tableau sanguin redevenant normal en un à trois mois dans quinze cas. La rémission peut être brève et incomplète, ou prolongée et parfaite, (quinze cas sur vingt-deux), sans qu'on puisse la prévoir par la forme hématologique, l'âge du malade, la date ni la dose de la transfusion. Mais la rechute est survenue dans dix-neuf des vingt et un cas suivis suffisamment longtemps; elle est alors réfractaire à la transfusion, et à tout autre traitement. Par ailleurs, des rémissions sont survenues en l'absence de toute transfusion.

On peut cependant conclure que la transfusion joue un rôle dans *certaines rémissions* de leucémie aiguë, que la dose de sang injectée constitue un facteur important de succès; mais les bons effets de la transfusion même abondante sont exceptionnellement rares, la transfusion est impuissante vis-à-vis de la rechute.

Lorsqu'elle agit, comment agit la transfusion ? On a pensé que le sang infusé apportait un principe de

maturation; la rémission consiste en une reprise de l'hémopoièse médullaire, et non pas seulement de la leucopoièse (l'immaturation leucosique ne portant que sur la série blanche). Par rémission, on sous-entend non seulement la reprise d'une leucopoièse normale, mais aussi la suppression des foyers métaplasiques. Il ne s'agit pas de la transformation des leucoblastes en leucocyte adultes, puisqu'il se produit d'abord, et très précocement, une lyse massive des leucoblastes circulants, surtout nette en cas de leucémie hyperleucocytaire; ensuite seulement, s'amorce la reprise lente et progressive de l'hémopoièse normale. Si cependant le sang transfusé apportait un facteur de maturation, toute transfusion serait agissante, et on n'assisterait pas à l'épuisement de ses effets lorsqu'elle et renouvelée.

Expliqués ou non, il n'en reste pas moins que de bons résultats existent. C'est pourquoi il était tentant de remplacer les transfusions, à effet vraisemblablement limité, par l'exsanguino-transfusion, plus radicale. Nous en résumons quelques observations.

Observation de Bessis *et* Bernard.

Un enfant de six ans présente une leucémie aiguë dont la symptomatologie est particulièrement riche : fièvre élevée, pâleur, lésions gingivales, hémorragies, hépatomégalie, splénomégalie, adénomégalie; 1.370.000 globules rouges, 86.000 globules blancs, dont 98 pour 100 de lymphoblastes et des altérations médullaires, avec 99 pour 100 de lymphoblastes. On entreprend les exsanguino-transfusions alors que l'état semblait désespéré, et la mort imminente. On obtient une amélioration extraordinaire, avec disparition des troubles cliniques, retour du sang, puis de la moelle à la normale. Au moment de la communication, l'enfant était en bon état de santé.

André constate une guérison se poursuivant depuis deux ans; Tzanck a traité une femme atteinte de leucémie aiguë avec 230.000 globules blancs et une anémie légère, par l'injection de 8 litres de sang : l'état est complètement transformé, mais des retours offensifs restent à craindre.

Observations de Croizat, Revol, Durand, Chabanon *et* Morel.

Six cas de leucoses aiguës sont traitées par l'exsanguino-transfusion, de 17 à 20 litres de sang chez l'adulte en dix à quinze jours. Dans cinq cas, on n'observe qu'une amélioration clinique ou hématologique transitoire. Dans un cas concernant une cryptoleucémie aiguë, la rémission clinique et hématologique, totale, se maintient depuis deux mois.

Observation de Ringenbach.

Un enfant de quatre ans, atteint de leucémie aiguë, est traité par exsanguino-transfusions massives d'une quantité totale de sang égale à plusieurs fois la masse sanguine du sujet, et par radiothérapie à faibles doses. Les premiers résultats cliniques et hématologiques ont été rapides et spectaculaires, mais la mort est survenue un mois après l'arrêt du traitement.

Observation de Cattan.

Une leucémie aiguë leucoblastique a été traitée par des transfusions massives répétées et par quatre exsanguino-transfusions : on peut attribuer à ce traitement la survie du malade malgré trois abcès; les hématies se sont considérablement élevées, mais la formule blanche est demeurée inchangée.

Observations de Pasteur-Vallery-Radot, J. Hamburger, A. Domart, P. Milliez, B. Dreyfus *et* J. Barbizet.

Quatorze cas de leucoses ont été traités par des transfusions de 300 à 500 c., au rythme de trois à six par semaine : effet défavorable dans les leucoses myéloïdes, nul dans les leucoses aiguës, mais favorable dans les leucoses lymphoïdes et dans une poussée leucoblastique à la troisième année d'une leucose lymphoïde.

Observation de Olmer, Picard, Lallemand *et* Pedinielli.

Dans une leucose aiguë avec anémie extrême, les exsanguino-transfusions répétées ont eu une action nette, mais passagère, sur les globules rouges, la formule sanguine et le myélogramme n'étant pas influencés. Cependant, étant donné la bonne tolérance des exsanguino-transfusions, celles-ci doivent être tentées dans la leucose aiguë dont l'évolution fatale est ainsi retardée. Dans les quinze cas de J. Bernard et M. Bessis, l'exsanguino-transfusion a présenté dans les leucoses aiguës de l'enfant un intérêt physiopathologique indéniable.

c) *Néphrites et hépatites*

L'exsanguino-transfusion paraît appelée à jouer un grand rôle dans le traitement des néphrites anuriques, dans lesquelles les reins après avoir été atteints d'une manière extrêmement violente, sont capables de retrouver leur état morphologique et physiologique normal, en particulier dans les intolérances rénales (Tzanck et Bessis). Des exsanguino-transfusions de

5 litres d'injection et 5 litres de saignée répétées tous les deux ou trois jours retirent assez d'urée — 25 gr. pour une urémie à 5 gr. — et d'autres substances toxiques, pour permettre la survie jusqu'à reprise de la fonction rénale.

Observation de TZANCK.

Un homme est hospitalisé pour une anurie mercurielle au cinquième jour, avec une azotémie à 3 gr. 50. En sept jours, on injecte et soustrait au malade 40 litres de sang. A la fin de cette série se déclenche une débâcle urinaire, tandis que l'urémie tombe à 0,95. L'auteur pense qu'on a ainsi réalisé une « véritable ponction rénale ».

Dans les hépatites graves, on pourrait également assurer une détoxication sanguine permettant de franchir une phase dangereuse de la maladie.

d) *Intoxications exogènes*

L'exsanguino-transfusion, comme la saignée, et mieux qu'elle, permet de soustraire du sang les produits nocifs qui y sont contenus.

Observation de CHABROL, *citée par* BESSIS *et* BERNARD.

Un homme est hospitalisé pour intoxication massive par l'essence de mirbane. Vingt-quatre heures après l'absorption du produit, le sang du malade a un aspect fluide et noirâtre, les globules ont pour la plupart subi une lyse, le sérum est lie de vin, cependant l'état général n'est pas très altéré. On fait une exsanguino-transfusion modérée : 4 litres injectés, 4 litres soustraits, bien tolérée, et qui rétablit rapidement le malade.

Observations de OLMER, VIGOUROUX *et* PEDINIELLI.

Ces auteurs utilisent dans le coma oxycarboné les exsanguino-transfusions abondantes, de 1, 2, 3 litres et davantage « à la demande », le critère d'arrêt étant la sortie de l'état comateux. Ce lavage sanguin comporte une préparation cardiotonique, une déplétion sanguine de 300 cc. environ, une transfusion combinée à une saignée de sang frais groupe IV après vérification des compatibilités; les accidents pulmonaires et locaux sont prévenus par un traitement pénicilliné préventif.

— *Cas* 1. — Un homme de vingt-cinq ans subit une intoxication nocturne, avec coma, collapsus vasculaire et cardiaque, arythmie respiratoire. L'oxygénothérapie ne dissipe pas le coma. La guérison est obtenue par l'exsanguino-transfusion de 1 litre.

— *Cas* 2. — Un homme de trente ans présente une intoxication nocturne et est hospitalisé à 9 heures dans le coma, avec assourdissements des bruits du cœur, arythmie respiratoire, plaques rosées. Une exsanguino-transfusion de 1 litre 1/2 pratiquée à 15 heures amène la guérison.

— *Cas* 3. — Un homme de soixante-dix-huit ans est hospitalisé à 10 heures pour intoxication nocturne, dans le coma, avec état général très atteint, assourdissement des bruits du cœur, respiration superficielle et arythmique. Le coma résiste au bleu de méthylène, au sulfate de magnésie en perfusion, à la carbogénothérapie. Une exsanguino-transfusion de 2 litres pratiquée à 14 heures amène la guérison.

OLMER schématise comme suit le traitement du coma oxycarboné :

— respiration artificielle d'urgence;
— carbogénothérapie d'essai;
— exsanguino-transfusion à la demande.

e) *Recherche médicale*

S'il ne s'agit pas directement de but thérapeutique, ce chapitre, traité récemment par BESSIS, n'en présente pas moins un extrême intérêt. L'exsanguino-transfusion permet de changer dans une certaine mesure le milieu intérieur, et par conséquent d'étudier l'évolution des maladies chez un sujet dont les humeurs sont maintenues artificiellement normales. La méthode permet d'abord de retirer de l'organisme des substances nocives, hémoglobine et autres déchets organiques risquant de léser le rein. On peut penser qu'en soustrayant le sang chargé de produits toxiques, il va se former un nouvel équilibre entre les poisons distribués dans le corps et le sang nouvellement injecté. En changeant plusieurs fois le sang, on pourra arriver à désintoxiquer, partiellement ou totalement, l'organisme. C'est ce qui a lieu pour l'urée, mais qui serait peut-être possible pour des poisons radio-actifs, et d'hypothétiques substances intermédiaires libérées par ces corps radio-actifs, cause secondaire d'aplasie médullaire : benzol, arsenic, or, persistant longtemps après leur introduction dans l'organisme. On pourrait ainsi arriver à analyser des affections dues à d'hypothétiques auto-anticorps contenus dans le sérum, dans certains cas d'anémie hémolytique, de glomérulo-néphrite, de sclérose en plaques.

En second lieu, le sang injecté permet de faire pénétrer dans la circulation des substances connues ou inconnues, en quantités physiologiques ou notables. L'immuno-transfusion échoue souvent parce que les doses utilisées sont faibles. Le remplacement de la totalité de la masse sanguine circulante pourrait donner de meilleurs résultats. L'exsanguino-transfusion est également un moyen d'introduire des substances qui font défaut, et de les introduire dans des proportions

physiologiques, à répétition, jusqu'à correction du trouble morbide. Si la correction ne survient pas, l'origine du trouble sera plus facilement identifiée.

Le remplacement du sang peut permettre l'étude de l'évolution d'une maladie avec un milieu intérieur normal ou subnormal, et, par là, de déterminer la part cellulaire et la part sanguine et plasmatique de l'affection. On verra également quel est le temps nécessaire à la réapparition du troubles spécifique : ceci en particulier dans des affections telles que maladie de Kahler, néphrose lipoïdique, hémopathies diverses.

L'exsanguino-transfusion, enfin, permet de réaliser la moitié de l'expérience dite de circulation croisée, de parabiose. On pourra ainsi établir si la résistance d'un sujet à l'inoculation d'une maladie est due à la présence, dans ses humeurs, de substances dont l'effet anti-corps ou hormonal pourra être déterminé. Telles sont les perspectives qu'ouvre, sur le plan de la recherche, cette intéressante technique, dont les effets thérapeutiques dans un certain nombre d'intoxications endo et exogènes, les effets physio-pathologiques dans diverses hémopathies, montrent déjà toute la valeur : et cependant, il ne s'agit là que de recherches expérimentales et cliniques de deux années à peine. Il faut donc multiplier les essais d'une méthode dont l'innocuité est bien démontrée, et dont les effets curatifs, prometteurs, sont véritablement imprévisibles.

VI

OBSERVATIONS

Les cinq observations résumées qui suivent nous ont été obligeamment prêtées par :

Monsieur le Professeur LAMY, les deux premières.

Monsieur le Professeur DEBRÉ, les deux suivantes.

Monsieur le Professeur Guy LAROCHE, la dernière.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

OBSERVATION I

V... F..., âgé de quatorze ans, entre dans le service du Docteur LAMY, aux Enfants-Malades, le 25 décembre 1947, pour température à grandes oscillations, fatigue, anorexie, arthralgies ; une numération globulaire faite la veille de l'admission montra une notable diminution des polynucléaires.

L'examen d'entrée montra :

— Un enfant pâle, amaigri, fatigué.

Une rate très augmentée de volume, dure et douloureuse.

Un foie débordant le rebord costal, très douloureux. Une ponction sternale montre la présence de 82 leucoblastes, avec temps de saignement de quatre minutes et de coagulation à dix-huit minutes. Les différentes numérations globulaires pratiquées dans

les jours suivants montrent qu'il s'agit d'UNE LEUCOSE AIGUE avec anémie importante à 1.100.000 globules rouges, et leucopénie.

Le 9 janvier, on pratique une première exsanguino-transfusion dans la veine fémorale en renouvelant 4 litres de sang du groupe A et qui dure deux heures et demie. On aspire environ 40 cc. de sang à travers un caoutchouc long de 20 cm. et on injecte la même quantité de sang frais citraté. L'opération est bien supportée dans l'ensemble : mais le malade a des frissons vers la fin, et la température s'élève à 40°. L'état général s'améliore de même que la formule hématologique, en particulier, réparation de l'anémie, augmentation du taux des polynucléaires, et diminution des cellules souches; mais quinze jours après, nouvelle altération de l'état général.

La ponction sternale révèle une baisse du taux des leucoblastes de 82 à 60 %.

Pas d'amélioration notable de la leucopénie.

Le 24 janvier, on pratique une deuxième exsanguino-transfusion en faisant passer 5 litres de sang. Au cours de la transfusion du troisième litre de sang, le malade a un frisson qui dure vingt minutes, sans modification notable de la tension artérielle. Dans l'ensemble, cette deuxième transfusion est mieux supportée que la première. Elle entraîne une nouvelle amélioration de l'état général; la température baisse sensiblement, mais aucun changement ni au niveau de la rate, ni à celui du foie. Amélioration de la formule sanguine.

Par contre, apparaissent l'ascite et l'œdème des membres inférieurs. En outre, la plaie inguinale suppure, et ce, malgré un traitement à la pénicilline.

Le 15 février apparaît une glossite dépapillante douloureuse avec gingivorragies et râles aux deux bases pulmonaires.

Une troisième exsanguino-transfusion est alors pratiquée et on fait passer 6 litres de sang. A nouveau frisson prolongé avec accélération du pouls.

On institue une oxygénothérapie sous la tente; mais l'état général s'altère rapidement et progressivement. L'enfant est agité; l'ascite augmente ainsi que les œdèmes. La température reste

élevée et l'enfant entre dans le coma ; il est alors amené par ses parents.

Malgré une transfusion et trois exsanguino-transfusions, l'évolution de la leucose s'est poursuivie implacablement.

OBSERVATION II

Leucose aiguë

G... François, âgé de trois ans, est vu par le médecin traitant pour mauvais état général, fatigue, perte d'appétit pendant les trois derniers mois de 1947. Malgré un traitement général intensif, l'état du petit malade ne s'améliore pas ; la température fait son apparition à partir de la Noël 1947. On trouve à ce moment une grosse rate avec troubles hémogéniques et on décide son admission aux Enfants-Malades.

L'examen d'entrée montre un enfant pâle, amaigri, avec taches ecchymotiques disséminées sur le corps ; souffle cardiaque et surtout des ganglions nombreux et volumineux : inguinaux, axillaires, jugulaires, sus-claviculaires. La splénomégalie est très importante. Elle déborde les fausses côtes d'un travers de main. Le foie est abaissé.

Une première numération globulaire montre 41.000 globules blancs avec leucoblastes à 88 %, le temps de saignement est allongé à vingt-cinq minutes. La ponction sternale montre 95 % de leucoblastes et 5 % de lymphocytes. Les 22 et 27 janvier, on fait des transfusions de 100 cc. de sang et le 30 janvier une exsanguino-transfusion de 2 litres 1/2. Cette dernière est très bien supportée et l'état général de l'enfant s'améliore ainsi que la formule sanguine :

— réparation de l'anémie ;

— chute du taux des globules blancs à un chiffre normal.

Le 10 février 1948, on pratique une deuxième exsanguino-transfusion de 2 litres 1/2 suivie dix jours après d'une ponction sternale qui montre une moelle bourrée de leucoblastes avec 1 à 4 % d'érythroblastes.

Le 2 mars, une troisième exsanguino-transfusion de 2 litres 1/2 améliore encore la formule sanguine, mais l'enfant fait une rougeole traitée par du sérum de convalescent.

Le 24 mars, une quatrième exsanguino-transfusion de 2 l. 1/2 a lieu et la numération montre que l'anémie est réparée, mais le taux des globules blancs est en augmentation. De nombreuses pétéchies apparaissent à partir du 27 mars avec température et augmentation du volume des ganglions. D'autres ganglions apparaissent sous le maxillaire inférieur, à droite et à gauche.

La numération globulaire du 17 avril montre :

Globules rouges :	1.250.000
Globules blancs :	58.000
Lymphocytes :	46
Leucoblastes :	45
Monocytes :	9

Le 18 avril, l'enfant est repris par ses parents et meurt deux jours après.

OBSERVATION III

M... Alain, né le 29 juillet 1948, est conduit aux Enfants-Malades venant de l'hôpital Rothschild pour un ictère franc. Agé de quatre jours seulement, il a présenté une légère jaunisse dès la naissance, mais a foncé progressivement. Le 1er septembre 1948, alors que l'enfant était âgé d'un mois, apparaît une raideur vertébrale et une ponction lombaire montre un liquide jaune légèrement moiré, avec 1/2 élément par mm3.

La numétration montre :

Globules rouges :	1.760.000
Globules blancs :	24.000
Poly. neutro. :	69
Lympho. :	27
Mono. :	4
Erythroblastes :	51 %

Le 3 septembre 1948, il est hospitalisé aux Enfants-Malades

pour un ictère franc avec décoloration des matières. La tête est rejetée en arrière, fixée par la contracture. Les membres sont raides fixés par une contracture permanente, réductible. Ni splénomégalie, ni hématomégalie.

L'examen du sang de la mère montre un Rh négatif, avec agglutinines anti Rh, alors que celui de l'enfant est Rh positif. On décide une exsanguino-transfusion de 500 cc. que l'enfant supporte bien. L'ictère pâlit et les signes neurologiques diminuent. L'amélioration générale persiste jusqu'au 10 septembre. Mais à partir de cette date, aggravation nette : température à 41° ; l'état nerveux s'accentue, respiration difficile. Au cours d'une tentative de réduction de la raideur, l'enfant fait une crise tonique nette avec exagération de l'axe rachidien, extension des membres inférieurs et flexion des membres supérieurs suivie d'un court stertor.

L'examen neurologique est pratiqué le 25 septembre par le Docteur Julien Marie qui conclut à la vraisemblance d'un ictère nucléaire de pronostic fâcheux.

Cet examen est confirmé par Monsieur le Professeur Debré qui précise que le pronostic est désespéré et que l'application d'un traitement par l'exsanguino-transfusion ne peut l'améliorer.

OBSERVATION IV

P... Mercédès est admise dans le service à l'âge de trois jours le 24 juillet 1948, pour un ictère post-natal qui apparaît au troisième jour de la vie. Cet ictère est généralisé, moins pâle sur l'abdomen et les membres. La rate est palpable sous les fausses côtes et le foie est gros comme chez tout nouveau-né. Une numération globulaire faite le 25 juillet montre de l'anisocytose, de l'anisochromie, des hématies basophiles nombreuses ; pas d'anémie notable et surtout pas d'érythroblastose. On recherche une incompatibilité de Rhesus qui montre :

— Mère Rh négative.

— Enfant Rh positive.

Le 26 juillet, on fait une exsanguino-transfusion. On dénude la crosse de la saphène gauche, on introduit une sonde et on fait passer 550 cc. de sang tout en extrayant 575 cc. L'opération a durée une heure trois quarts sans aucun incident. Le 27 juillet, on fait une nouvelle numération et formule sanguine :

Globules rouges :	4.130.000
Globules blancs :	11.600
Poly. neutro. :	55
Eosino. :	3,5
Baso. :	0,5
Myélocytes neutro. :	3
Méta. myélocytes :	1
Lymphocytes :	19,5
Grands mono. :	10,5
Monocytes :	7 %

Le 28 juillet, la température est redevenue normale : l'ictère pâlit notablement à la face et n'est plus qu'à peine visible aux membres. Il s'agissait donc d'*un ictère franc apparu dès la vingtième heure* de vie par *incompatibilité de Rh* et qui a été amélioré progressivement par l'exsanguino-transfusion. D'ailleurs, dans une lettre toute récente, la mère du malade nous fait apprendre sa complète guérison.

OBSERVATION V

Madame M..., âgée de quarante-sept ans, est admise dans le service le 8 avril 1948. Depuis le début de février, son état général s'était brusquement altéré avec apparition d'un gonflement douloureux du cou et douleurs sous-maxillaires ; la gorge était rouge avec gêne à la mastication et à la déglutition.

Cet état dure jusqu'au 17 mars, mais à cette date apparaissent des douleurs au niveau des poignets et à la face interne de la cuisse et du genou droit. On pratique alors une numération globulaire qui décide de l'hospitalisation de la malade dans le service de Monsieur le Professeur Guy Laroche. L'examen somatique pratiqué à l'entrée ne montre que peu de signes, sauf anémie

et asthénie importantes, hypertrophie des ganglions surtout cervicaux, rate palpable, foie normal. La malade présente une température irrégulière, oscillante, de 37° à 39°.

Le 10 avril 1948, une numération globulaire est pratiquée qui donne les résultats suivants :

Globules rouges :	1.580.000
Globules blancs :	6.000
Poly. neutro. :	2 %
Lympho. :	23
Mono. :	4
Lymphoblastes :	70 %
Anisocytose	
Poïkilocytose	

Au terme de cet examen, on porte le diagnostic de leucémie.

A partir du 10 avril, on institue un traitement à base de lymphoïde, pénicilline et de transfusions :

— le premier jour, 200 cc. de sang frais;

— les jours suivants, 250 cc. de sang conservé chaque jour.

Le 12 avril, on adjoint un traitement par les rayons X.

Le 14 avril, nouvelle numération globulaire et formule :

Globules rouges :	2.970.000
Globules blancs :	8.400
Poly. neutro. :	0 %
Eosino. :	1 %
Lympho. :	10
Cellules souches :	89 %

Le 15 avril, nouvelle séance de rayons X. La pénicilline est reprise à partir du 27 avril, et on fait 1.000.000 d'unités en même temps qu'une perfusion est instituée à partir du 1er mai à la dose de 500 grammes. La température oscille largement avec une tendance générale à se rapprocher de 39° jusqu'au 10 juin. Elle se maintient en plateau jusqu'au 12, et ensuite, nouvelles oscillations à 39° le soir et 37° le matin.

A nouveau un traitement de 1.000.000 d'unités de pénicilline. *Une exsanguino-transfusion est pratiquée* le 9 juin 1948 qui pour-

rait expliquer le maintien de la température à un plateau de 39° pendant quatre jours. Du 25 mai au 7 juillet, on pratique treize examens du sang qui montrent :

— que les globules rouges se maintiennent aux environs de 3.000.000 ;

— les globules blancs varient de 9.000 au mois de mai à 3.600 au mois de juillet ;

— les poly. nutro passent par les chiffres suivants : 0 — 2 — 18 — 4 — 2 — 5 — 4 — 3 — 5 — 4 — 7 — 8 ;

— les mono. : 98 — 82 — 99— 98 — 95 ;

— les grands lympho. : 9 — 6 — 2 — 5 ;

— les cellules souches : 93 — 92 — 67 — 76 — 80 — 80 — 70 — 58.

Le 3 juillet, la malade quitte l'hôpital sur sa demande et ne donne plus de ses nouvelles jusqu'au 20 septembre. A cette date, elle fait savoir que son état est toujours amélioré et elle nous communique la dernière numération sanguine :

Globules rouges :	4.200.000
Poly. :	40 %
Grands lympho. :	10 %
Lymphocytes :	50 %

VII

CONCLUSIONS

I. — L'exsanguino-transfusion consiste en la soustraction et au remplacement de la quasi-totalité de la masse sanguine circulante. Elle est réalisable chez le nouveau-né, mais aussi chez l'enfant et chez l'adulte, la quantité de sang à infuser étant calculée d'après la formule : poids du corps en kg. multiplié par 2 et divisé par 13.

II. — Le sang injecté provient de plusieurs donneurs qui doivent être de groupes sanguins et Rh appropriés. Chez le nouveau-né, on utilise la veine du cordon, et la veine cave inférieure, le tronc brachio-céphalique; chez l'adulte, les veines superficielles. La soustraction et l'injection peuvent se faire par le même vaisseau, ou par deux vaisseaux différents.

III. — L'exsanguino-transfusion est généralement bien tolérée, les incidents, d'ordre cardio-vasculaire, tensionnel, parfois des signes généraux post-transfusionnels, exceptionnellement infectieux, sont négligeables.

IV. — Les indications sont tirées de la nécessité de soustraire au sang circulant et à l'organisme des substances toxiques, des déchets : urée, hémoglobine, poisons exogènes, oxyde de carbone en particulier. Ce

seront donc les néphrites anuriques, les hépatites graves, les intoxications oxycarbonées en particulier. Par ailleurs, les indications des transfusions sanguines simples ont été transposées à la substitution totale avec des résultats meilleurs et plus durables : anémie et maladie hémolytique du nouveau-né, leucémies, leucoses.

V. — Les premiers résultats obtenus sont excellents dans les néphrites et les intoxications exogènes. Dans certaines hémopathies, l'effet est inconstant; même spectaculaire il est rarement durable. Le traitement mérite cependant d'être poursuivi pour les rémissions qu'il assure, et pour l'étude physio-pathologique qu'il permet.

VI. — La méthode offre enfin certains avantages actuellement encore théoriques, mais qui peuvent prendre dans l'avenir une signification pratique, thérapeutique : l'étude du comportement et de l'évolution de certaines affections dans des conditions hématologiques normales ou subnormales. Peut-être pourra-t-on alors déterminer certains facteurs étiologiques qui nous échappent, et sur le plan pratique soustraire rapidement à l'organisme des substances toxiques endo ou exogènes, dont l'élimination spontanée est lente. Tous ces faits, toutes ces perspectives, augmentent encore l'intérêt d'une méthode dont les premiers résultats, sérieux, méritent de retenir l'expérience.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de thèse :
BENARD

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

Bernard (J.), Bessis (M.). — Réflexions sur le traitement des leucoses aiguës par l'exsanguino-transfusion. (*Soc. Fr. Hématol.*, 20 novembre 1947 ; *Sang*, XIX, p. 45-49, 1948 ; *Soc. Péd.*, 16 mars 1948.)

Bessis (M.), Bernard (J.). — Remarquables résultats du traitement par exsanguino-transfusion d'un cas de leucémie aiguë. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, LXIV, n° 28-29, p. 871, 31 octobre 1947.)

Bessis (M.). — L'exsanguino-transfusion dans la leucémie aiguë. (*Acad. Méd.*, 4 novembre 1947.)

Bessis (M.), Bernard (J.). — Leucémie aiguë de l'enfant traitée par exsanguino-transfusion. (*Acad. Méd.*, 4 novembre 1947.)

Bessis (M.). — La maladie hémolytique du nouveau né. Masson éd., Paris, 1947.

Bessis (M.), Bernard (J.). — Indications de l'exsanguino-transfusion en dehors de la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Sang*, XIX, p. 40-45, 1948.)

Bessis (M.). — A propos du traitement de la leucémie aiguë par exsanguino-transfusion. (*Bull. Acad. Méd.*, CXXXI, p. 615, 18 novembre 1947 et *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, LXIV, p. 14-15, 1948.)

Bessis (M.). — La substitution sanguine appliquée à la recherche médicale. (*Rev. Hématol.*, III, n° 2, p. 230-233, 1948.)

Buhot (S.). — Technique de l'exsanguino-transfusion. (*Rev. Hématol.*, III, n° 1, p. 92-108, 1948.)

Clément (R.), Gerbeaux (J.), Nebout (R.). — Leucoses aiguës et acide folique. (*Soc. Péd.*, 16 mars 1948.)

Croizat (P.), Revol (L.), Duran , Chabanon, Morel. — Premiers résultats du traitement des leucoses aiguës par les exsanguino-transfusions. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 16 février 1948 ; in : *Lyon Méd.*, 1948.)

Decourt (J.), André (R.), Guillemin (J.). — Anémie grave fébrile avec aspect de leucose aiguë, traitée par la pénicilline associée à des transfusions répétées. Guérison apparente depuis vingt mois. (*Presse Méd.*, LXV, p. 378, 4 juin 1947.)

Diamond (L.-K.). — Conférence au Centre National de la Transfusion Sanguine, 17 juin 1947.

Dreyfus (B.). — Les rémissions de la leucémie aiguë (sur le rôle et le mode d'action des transfusions du sang). (*Rev. Hématol.*, III, n° 1, p. 29-47, 1948.)

Jeanneney (G.), Ringenbach (G.). — Traité de la Transfusion Sanguine. Paris, 1940, Masson éd.

Joltrain (E.). — Essais de lavage du sang chez l'homme. (*Sang*, VIII, p. 787, 1937.)

Marchal (G.). — (*Soc. Fr. Hématol.*, 20 novembre 1947.)

May (Et.), Cattan (R.), Frumusan (P.), Bilski-Pasqier (G.). — Evolution d'une leucose aiguë traitée par les transfusions et la pénicilline. (*Soc. Fr. Hématol.*, 20 novembre 1947.)

Milliez et Pasteur-Vallery-Radot. — (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 juin 1948.)

Minkowski. — La transfusion de substitution, nouvelle thérapeutique des érythroblastoses graves du nouveau-né. (*Arch. Fr. Péd.*, IV, p. 40-41, 1947.)

Mouriquand (G.), Revol (L.), François. — Un cas de leucémie

aiguë traitée par l'exsanguino-transfusion. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 16 février 1948; in : *Lyon Méd.*, 1948.)

Olmer (J.), Picard, Lallemand, Pedinielli (L.). — Leucose aiguë traitée par une série d'exsanguino-transfusions. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, LXV, 13 février 1948.)

Olmer (J.), Vigouroux (R.), Pedinielli (L.). — L'exsanguino-transfusion dans le traitement de l'intoxication oxycarbonée aiguë. (*Presse Méd.*, LV, p. 312, 24 avril 1948.)

Ringenbach (G.). — Leucémie aiguë traitée par exsanguino-transfusion et radiothérapie. (*Soc. Méd. Bordeaux*, 6 février 1948; in : *Bordeaux Méd.*, 1948.)

Rouques (L.). — Les perfusions sanguines dans les leucémies aiguës. (*Presse Méd.*, LVI, p. 101, 7 février 1948.)

Tzanck (A.). — Problèmes théoriques et pratiques de la transfusion sanguine. Masson éd., Paris, 1932.

Tzanck (A.), Bessis (M.), Burstein (M.). — Recherches sur le remplacement du sang circulant par du sang frais, du sang conservé ou du plasma. (*C. R. Acad. Sc.*, CCXXII, p. 822-824, 1946.)

Tzanck (A.), Bessis (M.). — La substitution sanguine par exsanguino-transfusion. (*Presse Méd.*, LVI, p. 376-377, 29 mai 1948.)

Tzanck (A.). — Anurie mercurielle, exsanguino-transfusion — guérison. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, LXIV, p. 563-568, 1948.)

Pasteur-Vallery-Radot, Hamburger (J.), Domart (A.), Milliez (P.), Dreyfus (B.), Barbizet (J.). — Emploi des transfusions sanguines simples dans le traitement des leucémies. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 juin 1948; Discussion : Cattan.)

Wallenstein (H.). — Traitement de l'érythroblastose par l'exsanguino-transfusion. (*Science*, CIII, p. 583-584, 10 mai 1946.)

WALLENSTEIN (H.). — Transfusion substitutionnelle. Nouveau traitement de l'érythroblastose fœtale. (*Am. Journ. Dis. Child.*, LXXIII, p. 19-33, janvier 1947.)

WIENER (A.-S.), WEXLER (I.-B.), GAMRIN (I.). — Maladie hémolytique du nouveau-né et du fœtus, traitement par les transfusions. (*Am. Journ. Dis. Child.*, LXVIII, p. 317-323, novembre 1944.)

WILLENEGGER (H.). — L'état actuel de la question du remplacement du sang. (*Schweiz. Med. Woch.*, LXXVII, p. 614-617, 1947.)

— Exsanguino-transfusion et leucémie aiguë. (Editorial de *Rev. Hématol.*, III, n° 1, p. 118-120, 1948.)

TABLE DES MATIERES

I. — Introduction 13

II. — Historique 15

III. — Principes de la méthode 19

IV. — Technique 23

V. — Indications et résultats. 31

a) Maladie hémolytique du nouveau-né 31

b) Leucoses et leucémies 32

c) Néphrites et hépatites 36

d) Intoxications exogènes 37

e) Recherche médicale 39

VI. — Observations 41

VII. — Conclusions. 49

Bibliographie 51

R. Foulon, Imprimeur, 29, Rue Deparcieux. — Paris 14e